

各学部の活動

栄養生化学部 1988-2001

近藤 雅雄

現在の栄養生化学部は昭和24年、厚生省設置法（法律第151号）施行により、栄養学部と生化学研究室が統合され、今日に至っている。1988年以前の当学部の歴史、職員の移動、主たる研究活動とその成果、国際協力などについては「創立50周年記念誌」に詳述されているので参照されたい。ここでは、本特別企画号の執筆依頼に従って、1988年～2001年までについて述べる。

1. 職員の移動

現在、上畑鉄之丞（次長：部長事務取扱）、近藤雅雄、饗場直美（旧姓福泉）、山崎聖美（旧姓長谷）、須藤紀子、佐藤加代子（母子保健学部：併任）の部員で構成されている。1988年以降の部長の動きを見ると、1996年3月迄は青木洋祐が、1996年4月～1997年2月末日までは高野陽次長が事務取扱をし、1997年3月～10月末日までは上畑鉄之丞が、1998年1月～1999年3月までは湯山駿介が部長を行い、現在は上畑次長が事務取扱をしている。この間の職員の動きについては、1988年4月に福地邦彦が昭和大学医学部に転職し、1989年4月に長谷聖美が採用された。1990年3月には鈴木健病態生化学室長（図書館長併任）が定年退職し、共立女子大学教授となった。1990年4月には上田伸男が宮崎学院女子大学から採用されたが1993年9月には宇都宮大学教育学部助教授に出向した。1991年3月には木村秀子が定年退職し、1995年4月に須藤紀子が採用され、1996年3月に青木部長が実践女子大学に転職した。1999年3月には湯山部長が定年退職し、日本大学非常勤講師（現在教授）となった。2001年3月には梶本公衆栄養室長が相模女子大学教授に転出し、同年4月に須藤が厚生労働省生活習慣病対策室へ併任として出向し、母子保健学部の佐藤青少年保健室長が当学部の公衆栄養室長併任となった。

2. 主たる研究活動とその成果

本学部は歴史的に、栄養領域では終戦後の食糧事情の急迫に伴い国民の栄養状態の著しい低下と学校給食の実施な

どから、国民の栄養に関する関心の高まりと同時に、ビタミン、アミノ酸、タンパク質等の栄養素の必要量、定量法、代謝調節、病態代謝及び発育加齢に関する調査研究があり、日本におけるビタミン、アミノ酸、タンパク質研究の先導的地位を確立し、かつ厚生行政の主導的立場を遂行してきた。生化学領域では本院の創立と同時に発足し、時代の要請にしたがって、運動、疲労、栄養失調における生化学的变化、各種環境汚染物質による中毒や解毒の生化学的機構、癌、難病、生体防御、免疫、各種肝疾患、血液疾患の病態生化学に関する研究及び臨床検査法の基礎的、応用研究を行ってきた（詳細は「創立50周年記念誌」参照されたい）。1988年以降もそれぞれの時代における研究領域を適切、迅速に把握し、先導的な研究が続けられている。

職員が関与した各研究課題としては：公衆栄養の研究、栄養と老化に関する研究、食事制限と乳房手技が乳質に与える影響に関する研究、公衆栄養の効果判定と評価方法に関する研究、地域住民の貧血と公衆栄養活動の効果に対する研究、老人の活動量と栄養に関する研究、公衆栄養の教育方法とその評価に関する研究、循環器疾患に対する栄養および運動の改善効果に関する研究（梶本、上田、須藤）、地球温暖化による人類の生存環境と環境リスクに関する研究、朝食と牛乳に関する研究、運動と栄養が細胞性免疫能に及ぼす影響に関する研究（上田）、国際栄養研究（中国、タイ、スリランカ、パラグアイ）（梶本、上田、須藤）、保健所栄養士の業務に関する研究（上田、梶本、饗場）、免疫に及ぼす栄養の影響（梶本、上田、饗場）、トリプトファン-NAD サイクル代謝産物の変動に関する研究（湯山、鈴木）、トリゴネリンの代謝に関する研究（湯山）、生体防御に関する研究、生体防御機構における顆粒球中性プロテアーゼの意義に関する研究、栄養条件と生体防御能に関する研究、顆粒球中性プロテアーゼに対する低分子インヒビターの精製と諸性質の解明に関する研究、メダラシンの単球機能に対する影響に関する研究、メダラシンのリンパ球活性化能に関する研究、顆粒球中性プロテアーゼの諸性質と発現制御に関する研究、顆粒球中性プロテアーゼの病態による変化、及び栄養条件、環境要因による変化に関する研究、発癌および動脈硬化発症と顆粒球中性プロテアーゼ

に関する公衆衛生学的研究（青木，木村，山崎，須藤），MHC-1 依存性 Antigen presentationにおけるプロテアーゼの役割（福泉，青木），免疫活性化におけるセリン性プロテアーゼの発現機構と生理的役割，MHC-1 依存性細胞障害性T細胞による標的細胞の細胞壊死（apoptosis）のメカニズム（福泉，青木）栄養素の生体機能に対する影響に関する研究，免疫応答に関する生化学的・栄養学的研究，化学物質の毒性発現に関するチトクロームP-450とその遺伝子に関する研究，放射線照射によるリンパ球の細胞死（apoptosis）のメカニズムに関する研究（饗場），顆粒球中性プロテアーゼの生理的役割に関する研究，顆粒球中性プロテアーゼ・カテプシンGのリンパ球活性化機構に関する研究，内分泌攪乱物質の生体影響に関する研究（山崎），疾病発症における遺伝的要因に関する基礎的研究（福泉，近藤），ヘムの生合成とその代謝調節に関する研究，ポルフィリン代謝異常症の病態生化学，遺伝子診断，発症機序，生化学診断，治療，臨床統計に関する研究，ヘム及びチトクローム系蛋白の代謝と機能に対する放射線の影響評価に関する研究，無侵襲¹³C病態診断装置の開発に関する研究，運動性貧血の発症機序に関する研究，鉄欠乏性貧血のスクリーニングに関する研究，血液透析患者の造血障害に関する研究，抗生物質の造血機能に関する研究，不応性貧血症の赤芽球系細胞のヘム合成異常に関する研究，産業技術開発に伴う土壤中金属動態変化の把握および安全性評価に関する調査・研究，新素材としての希有元素の健康リスクに関する研究，HCV抗体陽性PCTの疫学調査及びその病態に関する研究， δ -アミノレブリン酸合成酵素の発現調節と病態に関する研究，中国のセレン欠乏及び砒素中毒に関する環境医学及び公衆栄養研究，皮膚の老化機構に関する研究（近藤），労働時間と職務ストレスから見た喫煙及び飲酒習慣の動向に関する研究，1事業所に勤務する女子交替制勤務者の睡眠，疲労，食事に関する研究（須藤）であり，以下にその主な研究活動と成果の概略を述べる。

①公衆栄養に関する研究

梶本，須藤らは高齢化，情報化，国際化社会における公衆栄養課題に取組み，過去に地域保健を含む都市部，農村部の比較及び年齢別分析，経時変化の研究，運動と栄養，歯科保健栄養に関する研究や母乳小児栄養に力を入れていたが，最近では市町村教育関係とも連携し青少年栄養，老人栄養，地域保健計画に関する研究も含めて発展させている。栄養行政の補佐的研究は厚生省では国民栄養調査の方法について家族単位から個人別へ移行し21世紀の国民栄養調査の方法について検討したが，この基本となった予備調査データの解析と互換性について貢献した。また，保健所や市町村に勤務する行政栄養士の研修ニーズや将来のあり方などについて厚生労働省の生活習慣病対策室や地方担当者と連携した調査を行っている。

②疲労に関する栄養学的研究

須藤は，近年，生産性向上のために交替制勤務を採用する企業が著増していることに着目し，同一集団において，睡眠パタン，疲労の訴え，栄養摂取状況を同時に調査する

ことにより，相互の関連を考慮に入れた総括的な提言をおこなうことを目的として，精密機器工場で働く女子従業員を対象に，2交替制勤務の睡眠，疲労，栄養摂取状況への影響を調べた。睡眠と疲労については繰り返し調査によって，勤務時間帯の違いによる直接的な影響を日間変動や日内変動をふまえて検討した。また，食事は，栄養素等摂取量と食事回数の二つの面から評価した。

遅番のときは，勤務時間帯が遅いために，午後から夜にかけて増加する疲労の日内変動の影響を受けるので，非常に遅い時間の就業は避けた方がよい。遅番において1日の栄養素等充足率が低かったことは，夕食は食べているが，エネルギー密度の低い軽い食事をとっていることが一因となっていたので，社員食堂で提供される夕食の充実と食事休憩を1時間程度遅らせて通常の夕食時刻に近づけることにより，夕食からの栄養摂取量の増加が期待できる。食事休憩を遅らせることは，夜間に増加する疲労感を緩和する効果も期待できる。早番と遅番の両者において，欠食が充足率の低下につながっていたことから，1食でも欠食すると1日の栄養所要量を満たすことが非常に困難になるということを実際の食事調査の結果を示しながら，栄養指導していくことが必要だと思われた。

③トリプトファン・ニコチン酸代謝に関する研究

湯山らはN1-メチル-2-ピリドン-5-カルボン酸(NMPC)の排泄量の動態と生体内でのトリゴネリン(Tg)の行方について，ヒト及びラットについて検討し，普通食でもTgが尿中に排泄されること，またニコチン酸，Tgを投与するとTg，NMPCの排泄量が増量すること，およびラットを用いたTgの腸管吸収実験により，腸内細菌による分解を受けず，良く吸収されることをそれぞれ証明した。

④ポルフィリン代謝に関する研究

近藤は先天性ポルフィリン症の早期鑑別診断法(1994年特許：医療用診断装置及び疾患判別方法)を確立すると共に遺伝子解析，病態解析により，発症機序，誘発因子，症状，治療薬の有効性等について次々に発表した。また，これまでに我が国において2000年までに発見された798例の患者の臨床統計及び禁忌薬剤をまとめると同時に，我が国における唯一の総合的なポルフィリン症患者のネットワークとしての機能を確立した。さらに，高速液体クロマトグラフィーを用いたポルフィリン代謝関連物質の専用システムを世界に先駆けて開発し(日刊工業新聞1993.1.1)，鉛中毒などの自動診断システム化を可能にした。

また，不応性貧血症である鉄芽球性貧血症やヘモクロマトーシス，C型肝炎を合併した晩発性皮膚ポルフィリン症の生化学的，分子生物学的解析を行い，病態の発症機序についての説明及び薬物療法の有効性を示した。

⑤環境因子の健康・生体影響に関する研究

近藤は，日本全国の風化及び表層土壌を衛生薬学部の葛原，労働衛生学部の市川と共同研究で採取するとともに，ICP-MS及び原子吸光分析器を用いて，各種金属を測定し，さらに，各種金属など環境因子の生体内因子に及ぼす影響に関する研究において，先端産業で汎用されているガリウ

ム-砒素, 各種希土類元素の生体内影響指標を, 動物を用いて作成した. また, 砒素中毒における生体影響を人及び動物を用いて検討し, 生体内代謝の異常及び微量元素の変動を明らかにした. 現在, 中国西南部の石炭が原因で発症した砒素中毒患者や黒竜江省の克山病患者の環境・食生活調査を行うと同時に患者の体内代謝産物や微量元素の変動及び治療法の検討に着手している.

⑥運動性貧血の発症機序に関する研究

近藤は, 思春期女子の運動性貧血の発症について, 微量元素やホルモンの変動による酵素異常を見出し, これまでになかった新しい機序を提出した.

⑦顆粒球中性プロテアーゼに関する研究

青木, 山崎らは顆粒球の中性プロテアーゼの生体内における機能解明に関する研究を行った. 平成元年より顆粒球に存在するプロテアーゼであるカテプシンGの精製を行い, さらに, カテプシンGがリンパ球を活性化することを見出し, その際の細胞内シグナル伝達について詳細な研究を行った. また, カテプシンGのリンパ球への結合についても解析を行った. さらに, NK活性を増強し, 抗腫瘍活性を有することを見出した.

⑧内分泌攪乱化学物質の生体影響に関する研究

平成10年より, 山崎は内分泌攪乱化学物質の生体影響について *in vitro* 及び *in vivo* 系を用いて評価を行っている. *in vitro* 系では, 乳癌細胞の増殖促進を指標とする内分泌攪乱作用のアッセイ系を確立し, 内分泌攪乱化学物質の作用はもとより, その他環境中の化学物質や, 食品へ移行すると考えられる食品包装に用いられる化学物質などについて評価を行っている. また, 攪乱作用について細胞レベル, 遺伝子レベルで研究を行っている. また, 免疫系への影響についても研究を行っており, リンパ球系培養細胞を用いたアッセイ系を確立し, さらに, 細胞レベルで作用機構について解明を行っている. *in vivo* 系では, マウスを用いて, 免疫系への影響を含め生体影響について詳細な研究を行っている.

⑨免疫応答に関する生化学的, 栄養学的研究

饗場は免疫応答に関する生化学的, 栄養学的研究の中でMHC-I依存性抗原提示におけるプロテアーゼの役割に関する研究を行ってきた. 1991年から2年間, マサチューセッツ工科大学Herman N. Eisen教授の元に留学し, またその後も共同研究を実施し, 抗原提示過程において, 抗原蛋白のプロセッシングに中心的な役割を担っているプロテアーゼであるプロテアソームがどのように抗原蛋白から抗原ペプチドを生成してくるのか明らかにしてきた. その結果, 20Sプロテアソーム単独によって, Tリンパ球によって認識される数種類の抗原ペプチドが生成されてくる事を明らかにした.

また, 免疫応答におけるセリン性プロテアーゼの研究として免疫賦活剤によってリンパ球に特異的に誘導されてくるセリン性プロテアーゼ (MTSP-I, II) を発見し, リンパ球の機能発現に関与していると推定されるMTSP-I, IIを単一にまで生成することに成功し, その一次構造を決定

すると共に生化学的諸性質を明らかにした.

細胞障害性Tリンパ球がMHC-Iに依存して標的細胞に細胞死及び細胞壊死を引き起こさせる過程のメカニズムに関する研究において, MHC-I依存性細胞障害性T細胞 (CTL) が標的細胞を細胞死に誘導する際, CTL内のグランザイムを標的細胞内に放出し, グランザイムがcaspase 3を急速に直接活性化することにより, 標的細胞には, FAS抗原経路の細胞死に比べ速いDNAの断片化が起こることを明らかにした. グランザイムはcaspaseプロテアーゼとよく似た基質特異性を有しており, 通常caspaseファミリーは上位に存在するcaspaseによって活性化される, いわゆるカスケード反応を引き起こして活性化されるが, CTLのグランザイム経路の細胞死はそれをショートカットし, 直接caspase 3を活性化していた. また, これまで, グランザイムとcaspaseの基質特異性がよく似ていたため, 2種のプロテアーゼが共存する系でのcaspaseの活性化は測定不能であったが, 本研究によって新たな測定法を開発し, グランザイムが共存していても, caspaseのみの活性が測定できるようになった. また, CTLは細胞死の他に細胞壊死を引き起こし, これはcaspaseの活性を阻害しても単独に起こることを明らかにした.

⑩免疫応答における環境因子の影響に関する研究

饗場は免疫応答に影響する環境因子として放射線被爆が引き起こすリンパ球の細胞死 (apoptosis) のメカニズムに関する研究を行った. 放射線照射によって引き起こされてくる様々な障害の中でも, 免疫機能低下が重篤な疾患を引き起こしてくる事は既知の事実であるが, その原因は免疫反応の中心的役割を担うリンパ球が放射線に非常に感受性が高く, そのためにリンパ球に細胞死が誘発され, 正常な免疫能を維持できなくなる事が考えられている. 細胞死の機構を明らかにする為に, 放射線照射によって誘発される細胞死の機構のなかで, 細胞内で重要な役割をしていると考えられる細胞内プロテアーゼであるcaspaseファミリーの役割を解明し, 細胞内変化を解析した. リンパ球にX線を照射した場合, その細胞死に至る過程で細胞内チオール性プロテアーゼであるcaspaseファミリーに属するcaspase 3,7,9が活性化されることを明らかにした. また, その際に細胞内pHの低下及びミトコンドリア膜電位の低下が認められた. Caspase 3の特異的阻害剤は, DNAの断片化を完全に抑制できるが, 細胞内pHの低下を抑制する事はできなかったことより, 細胞内pHの低下はcaspase 3の活性化とは別の経路か, caspase 3の活性化より上流に位置していることが示唆された. 現在, caspase 3,7,9がどのように活性化されてくるのか, その機構を解析中である. また, 放射線照射による細胞死には癌抑制遺伝子の発現蛋白であるp53蛋白の増加が認められるが, この代謝酵素であるプロテアソームの細胞死の役割は, 癌細胞と正常リンパ球では全く逆の作用を発現しているとの報告がなされていた. 饗場らは, プロテアソームの阻害剤はガン細胞に速やかに細胞死を引き起こさせるが, 正常胸腺細胞では細胞死はすぐには誘導せずに, X線を照射する際, 前もって処

理しておくことと細胞死の誘導を送らせることが出来ることを明らかにし、現在このメカニズムを解析中である。

3. 国際協力を含む対外活動

国際協力としては、梶本、須藤、上田らは1987年より欧米の栄養計画行政研究を開始し、1991年よりタイ、中国、スリランカ、パラグアイ地域の都市、農村の公衆栄養調査を実施し、比較検討を行った。須藤は1996年と1997年にスリランカのコロomboとヌワラエリヤへ出張し、食事記録法による食事調査と質問紙法による生活状況調査を実施した。近藤は1994年より、米国ロックフェラー大学と先天性ポルフィリン症の遺伝子解析、遺伝子診断および遺伝子治療に関する研究協力を行っている。また、1995年からInternational Federation of Clinical Chemistry (IFCC) に対しポルフィリン症診断基準作成の協力を行っている。2000年からは中国貴州省貴陽医学院、内蒙古医科大学と砒素中毒の関連で、栄養調査、環境モニタリング等研究協力を行っている。また、1990年に会員約150名からなるポルフィリン研究会を創設し、学術雑誌の発行(季刊誌)と同時に国内研究会(年2回開催)及び国際シンポジウム(隔年開催)の運営に携わっている。

4. 教育に対する関与

栄養生化学部では、栄養学部および生化学研究室の発足以来、現在まで各種の教育訓練に関与し、短期課程、長期課程の運営を初め、講義、実習、個別指導に携わってきたが、1988年以降の概要は以下の通りである。

(1) 短期課程

1977年から実施されてきた特別課程「公衆栄養計画コース」としての計画論の教育はほぼ目的を達し、1987年より「公衆栄養コース」として地方公共団体等において栄養行政に携わる栄養士の再教育が実施され、昭和23年に開講してから今日までの53年間に2300人以上の修了者を送り出し、地方自治体における栄養行政に多大な貢献をしている。本コースの主任は1988年～2000年迄は梶本が、2001年は佐藤が担当し、副主任は福地(1988年)、佐藤(1988～2000年)、饗場(旧姓福泉)(1990～2001年)、上田(1991～1992年)、須藤(1997～2001年)、近藤(2001年)が担当し、開講期間中は個人指導を含め、講義、実習、事例研究、討議などに献身的に運営・指導に当たった。2001年度は佐藤主任が厚生労働省、国立健康・栄養研究所の協力のもとにこれまでの内容を一新し、「健康日本21」の地

方計画推進を担う健康作りのコーディネータとして活躍できる地域栄養改善活動の専門家の育成を目的に、公衆栄養に必要な概念の理解、公衆栄養の動向とその理解、公衆栄養診断、公衆栄養計画とその評価を中心にカリキュラムが作成され、栄養士の連携、意識変革が研修を通してなされ、研修生から熱い絶賛の評価を得た。副主任としては饗場、須藤、近藤が担当した。

(2) 長期課程

i) 専門課程 1988～1989年まで青木が課程副責任者を担当した。各科目の責任者としては公衆栄養学特論：鈴木(1988～1989年)、梶本(1990～1997年)、梶本、佐藤(1998～2001年)が担当し、公衆栄養学概論、食生活・栄養教育等の講義及び運営が行われた。栄養学特論：湯山(1988～1997年)、湯山、近藤(1998年)、近藤、饗場(1999年)、健康栄養科学特論：近藤、饗場(2000～2001年)が担当し、栄養科学概論、蛋白質、ビタミンの最近の話題、栄養と免疫の講義及び運営が行われた。

ii) 専攻課程 1998～1990年までは鈴木が課程責任者を担当し、専攻課程保健コースの主任を併任した。副主任は1998～1990年湯山が、1990年4月から1994年迄は梶本が、2000年4月からは須藤が担当している。各科目の責任者としては人体栄養学及び機能生化学：青木(1988～1995年)、食診断：梶本(1988年)、栄養学要説：湯山(1988～1992年)、栄養計画論：梶本(1988年)、公衆栄養：鈴木(1988～1990年)、佐藤、上田(1991年)、上田(1992～1993年)、梶本(1994～1995年)、地域栄養診断：梶本(1989～1995年)、食生活診断(1989～1991年)、食生活体力診断：上田、湯山(1992～1993年)、湯山(1994～1995年)、地域栄養活動・公衆栄養：梶本(1996年)、梶本、佐藤(1997～1998年)、公衆栄養活動：梶本(1999年)、梶本、佐藤(2000年)、佐藤(2001年)、健康増進・成人保健：湯山、上畑(1996～1997年)、生活習慣病対策：湯山、山崎(1998年)、山崎、須藤(1999～2001年)、その他、ゼミナールⅠ機能生理・生化学：近藤、饗場(1997年)、ゼミナールⅡ難病の生化学：近藤(1997年)、ゼミナールⅡ難病の研究と展望：近藤(1998年)、ゼミナール：最近の産業中毒と生物学的モニタリング：近藤(2000年)、が各々担当し、講義及び運営に当たった。また、合同臨地訓練：須藤(1998)、特別演習：須藤(2000)、特別研究：須藤(2000)、饗場(1997-1998)、近藤(1990、1994-1997)、山崎(2001)が、各々指導教官として研究指導を担当した。